

1. NOME DO MEDICAMENTO

Revatio 0,8 mg/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 0,8 mg de sildenafil (sob a forma de citrato). Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 12,5 ml de solução (10 mg de sildenafil sob a forma de citrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Revatio solução injetável é para o tratamento em doentes adultos (≥ 18 anos) com hipertensão arterial pulmonar, aos quais foi prescrito Revatio oral e que estão temporariamente incapazes de tomar a terapêutica por via oral, mas por outro lado, são clinicamente e hemodinamicamente estáveis.

Revatio (oral) é indicado para o tratamento de doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar da classe funcional II e III da classificação da OMS, para melhorar a capacidade de exercício. Foi demonstrada eficácia na hipertensão pulmonar primária e na hipertensão pulmonar associada a doença do tecido conjuntivo.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento apenas deve ser instituído e monitorizado por médicos com experiência no tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Caso exista deterioração da situação clínica do doente durante o tratamento com Revatio, deverão considerar-se outras alternativas terapêuticas.

Revatio solução injetável deve ser administrado como substituição da administração oral em doentes aos quais já foi prescrito Revatio oral, sob condições em que estejam temporariamente incapazes de tomar a terapêutica oral de Revatio.

A segurança e eficácia de doses superiores a 12,5 ml (10 mg) TID não foram estabelecidas.

Posologia

Adultos

A dose recomendada é de 10 mg (correspondente a 12,5 ml) três vezes ao dia administrada como um bólus intravenoso (ver secção 6.6).

Prevê-se que uma dose de 10 mg de Revatio solução injetável proporcione uma exposição ao sildenafil, do seu metabolito N-desmetil e dos seus efeitos farmacológicos, comparável à dose oral de 20 mg.

Doentes a tomar outros medicamentos

Em geral, qualquer ajuste na dose só deve ser administrado após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco. Uma redução de dose para 10 mg duas vezes ao dia deve ser considerada quando o sildenafil é administrado concomitantemente a doentes que já recebem inibidores do CYP3A4, como a eritromicina e o saquinavir. É recomendada uma redução de dose para 10 mg uma vez ao dia, no caso da administração concomitante de inibidores do CYP3A4 mais potentes, como a claritromicina, a telitromicina e a nefazodona. Podem ser necessários ajustes de dose de sildenafil quando é administrado concomitantemente com indutores do CYP3A4 (ver secção 4.5). Para a utilização de sildenafil com os inibidores mais potentes do CYP3A4, ver secção 4.3.

Populações especiais

Idosos (idade ≥ 65 anos)

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos. A eficácia clínica em doentes idosos, aferida através de uma caminhada de 6 minutos de duração, poderá ser inferior.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal, incluindo compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). Deverá considerar-se uma redução da dose para 10 mg, duas vezes ao dia, após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, apenas, se a terapêutica não for bem tolerada.

Afeção hepática

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com afeção hepática (classes A e B de Child-Pugh). Deverá considerar-se uma redução da dose para 10 mg, duas vezes ao dia, após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco, apenas, se a terapêutica não for bem tolerada.

Revatio está contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.3).

População pediátrica

Revatio solução injetável não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia. Fora das suas indicações autorizadas, o sildenafil não deve ser utilizado em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, uma vez que os riscos ultrapassam os benefícios (ver secção 5.1).

Interrupção do tratamento

Os poucos dados existentes sugerem que a interrupção abrupta do tratamento com Revatio oral não está associada a um agravamento consequente da hipertensão arterial pulmonar. Contudo, para evitar uma possível deterioração clínica súbita durante a interrupção do tratamento, deverá considerar-se uma redução gradual da dose. Recomenda-se uma monitorização mais cuidadosa durante o período de desmame.

Modo de administração

Revatio solução injetável é administrado por via intravenosa em bólus. Ver secção 6.6 para instruções de utilização.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com dadores de óxido nítrico (tal como, o nitrito de amilo) ou quaisquer formas de nitratos, devido ao efeito hipotensor dos nitratos (ver secção 5.1).

A administração concomitante de inibidores da PDE5, incluindo o sildenafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraindicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Administração concomitante dos inibidores mais potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol e ritonavir) (ver secção 4.5).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NOIA-NA), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor da PDE5 (ver secção 4.4).

A segurança do sildenafil não foi estudada nas seguintes populações de doentes, razão pela qual a sua utilização é contraindicada:

Afeção hepática grave,

História recente de acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio,

Hipotensão grave no início do tratamento (pressão arterial inferior a 90/50 mmHg).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não existem dados clínicos disponíveis para a administração de sildenafil IV em doentes que estejam clinicamente ou hemodinamicamente instáveis. Consequentemente, o seu uso não é recomendado nestes doentes.

A eficácia de Revatio não foi estabelecida em doentes com hipertensão arterial pulmonar grave (classe funcional IV). Em situações de deterioração da situação clínica, deverão considerar-se as terapêuticas recomendadas no estágio grave da doença, como por exemplo, o epoprostenol (ver secção 4.2).

A relação benefício-risco da utilização de sildenafil em doentes avaliados na classe funcional I da hipertensão arterial pulmonar da OMS, não foi estabelecida.

Foram realizados estudos com sildenafil em formas de hipertensão arterial pulmonar relacionadas com HAP primária (idiopática), HAP associada a doença do tecido conjuntivo ou HAP relacionada com cardiopatias congénitas (ver secção 5.1). Não se recomenda a utilização de sildenafil em outras formas de HAP.

Retinite pigmentosa

A segurança do sildenafil não foi estudada em doentes com doença hereditária conhecida de perturbações degenerativas da retina, tais como *retinite pigmentosa* (uma minoria destes doentes têm perturbações genéticas das fosfodiesterases da retina). Por esta razão, não se recomenda a utilização de sildenafil nestes doentes.

Ação vasodilatadora

Aquando da prescrição de sildenafil, o médico deverá avaliar cuidadosamente se determinadas condições do doente podem ser afetadas pelo efeito vasodilatador ligeiro a moderado do sildenafil, como por exemplo, no caso de doentes com hipotensão, depleção de fluídos, obstrução grave do fluxo ventricular esquerdo ou com disfunções autonómicas (ver secção 4.4).

Fatores de risco cardiovasculares

No período de pós-comercialização de sildenafil no tratamento da disfunção erétil masculina, foram reportados os seguintes acontecimentos cardiovasculares graves em associação temporal com a administração de sildenafil: enfarte do miocárdio, angina instável, morte súbita cardíaca, arritmia ventricular, hemorragia cerebrovascular, acidente isquémico transitório, hipertensão e hipotensão. A maioria destes doentes apresentava fatores de risco cardiovasculares pré-existent. Muitos dos acontecimentos foram descritos como tendo ocorrido durante ou pouco após a relação sexual, tendo alguns ocorrido pouco tempo após a utilização de sildenafil sem atividade sexual. Não é possível determinar se estes acontecimentos se relacionam diretamente com estes ou com outros fatores.

Priapismo

O sildenafil deve ser utilizado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Na experiência de pós-comercialização com sildenafil têm sido notificados casos de ereção prolongada e priapismo. No caso da ereção persistir por mais de 4 horas, o doente deve procurar assistência médica de imediato. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos e impotência permanente (ver secção 4.8).

Crises vaso-oclusivas em doentes com anemia drepanocitária

O sildenafil não deve ser utilizado em doentes com hipertensão pulmonar secundária a anemia drepanocitária. Num estudo clínico acontecimentos de crises vaso-oclusivas que necessitaram de hospitalização foram notificados com maior frequência em doentes a tomar Revatio do que em doentes a tomar placebo, conduzindo à terminação prematura deste estudo.

Acontecimentos visuais

Têm sido notificados espontaneamente casos de defeitos visuais relacionados com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5. Foram notificados, espontaneamente e num estudo observacional relacionado com a toma de sildenafil e de outros inibidores da PDE5, casos de neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (ver secção 4.8). No caso de algum defeito visual inesperado, deve parar o tratamento imediatamente e deve ser considerado um tratamento alternativo (ver secção 4.3).

Bloqueadores alfa

É aconselhada precaução quando sildenafil é administrado em doentes que se encontrem a tomar bloqueadores alfa, uma vez que a administração concomitante de sildenafil pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes suscetíveis (ver secção 4.5). Por forma a minimizar o potencial para desenvolver hipotensão postural, os doentes devem estar hemodinamicamente estáveis com a terapêutica com bloqueadores alfa antes de iniciarem o tratamento com sildenafil. O médico deve aconselhar o doente acerca do que deve fazer no caso de ocorrência de sintomas de hipotensão postural.

Distúrbios hemorrágicos

Estudos com plaquetas humanas indicam que o sildenafil potencia o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio *in vitro*. Não existe informação de segurança sobre a administração de sildenafil a doentes com disfunções hemorrágicas ou úlcera péptica ativa. Por este motivo, o sildenafil só deve ser administrado a estes doentes após cuidadosa avaliação do benefício/risco.

Antagonistas da vitamina K

Poderá existir um aumento do risco de hemorragias em doentes com hipertensão arterial pulmonar, quando a terapêutica com sildenafil é instituída a doentes que iniciaram previamente tratamento com um antagonista da vitamina K, especialmente no caso de doentes com hipertensão arterial pulmonar devido a doença do tecido conjuntivo.

Doença veno-oclusiva

Não há dados disponíveis sobre a utilização de sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar associada a doença pulmonar veno-oclusiva. Contudo, foram relatados casos de edema pulmonar potencialmente fatais, associados à administração de vasodilatadores (principalmente, prostaciclina) nestes doentes. Assim, na ocorrência de sinais de edema pulmonar quando o sildenafil é administrado a doentes com doença arterial pulmonar, deverá considerar-se a possibilidade de existir doença veno-oclusiva associada a esta patologia.

Utilização de sildenafil com bosentano

A eficácia do sildenafil em doentes em tratamento com bosentano não foi conclusivamente demonstrada (ver secções 4.5 e 5.1).

Utilização concomitante com outros inibidores da PDE5

A segurança e eficácia de sildenafil quando administrado concomitantemente com outros inibidores da PDE5, incluindo o Viagra, não foram estudadas em doentes com HAP e a sua utilização concomitante não é recomendada (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Exceto quando especificado de outra forma, foram realizados estudos de interação medicamentosa em adultos saudáveis do sexo masculino utilizando sildenafil oral. Estes resultados são relevantes para outras populações e vias de administração.

Efeitos de outros medicamentos sobre o sildenafil intravenoso

Previsões com base num modelo farmacocinético sugerem que as interações fármaco-fármaco com inibidores do CYP3A4 devem ser inferiores às observadas após administração de sildenafil oral. É esperada uma redução na magnitude das interações para sildenafil intravenoso, pois as interações para o sildenafil oral são, pelo menos em parte, devidas aos efeitos do metabolismo de primeira passagem.

Efeitos de outros medicamentos sobre o sildenafil oral

Estudos in vitro

O metabolismo do sildenafil é principalmente mediado pelas isoformas 3A4 (via principal) e 2C9 (via menor) do citocromo P450 (CYP). Assim, os inibidores destas isoenzimas podem reduzir a depuração do sildenafil, e os indutores dessas mesmas isoenzimas podem aumentar a depuração do sildenafil. Para recomendações de dose ver secções 4.2 e 4.3.

Estudos in vivo

A administração concomitante de sildenafil oral e epoprostenol intravenoso tem sido avaliada (ver secções 4.8 e 5.1).

A segurança e eficácia do sildenafil quando administrado concomitantemente com outros tratamentos para a hipertensão arterial pulmonar (por exemplo, ambrisentano, iloprost) não foram estudadas em ensaios clínicos controlados. Portanto, é recomendada precaução no caso de administração concomitante.

A eficácia e segurança de sildenafil quando administrado concomitantemente com outros inibidores da PDE5, não foram estudadas em doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.4).

A análise dos dados de farmacocinética da população dos ensaios clínicos na hipertensão arterial pulmonar mostrou uma redução na depuração de sildenafil e/ou um aumento na biodisponibilidade oral quando administrado concomitantemente com substratos do CYP3A4 e com a combinação de substratos do CYP3A4 e bloqueadores beta. Estes foram os únicos fatores com um impacto estatisticamente significativo na farmacocinética do sildenafil oral em doentes com hipertensão arterial pulmonar. A exposição ao sildenafil em doentes sob terapêutica com substratos do CYP3A4 e substratos do CYP3A4 associados a bloqueadores beta, foi 43% e 66% mais elevada, respetivamente, comparativamente aos doentes que não estavam sob terapêutica com fármacos destas classes. A exposição a uma dose oral de 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia, foi 5 vezes mais elevada em comparação com a exposição a uma dose oral de 20 mg, três vezes ao dia. Este intervalo de concentração cobre o aumento da exposição ao sildenafil, observado em estudos de interação especificamente desenhados, realizados com inibidores do CYP3A4 (exceto com os inibidores mais potentes do CYP3A4, por ex., cetoconazol, itraconazol, ritonavir).

Os indutores do CYP3A4 parecem exercer um impacto substancial sobre a farmacocinética oral do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, o qual foi confirmado no estudo de interação

in vivo com o indutor do CYP3A4, bosentano. A administração concomitante de 125 mg de bosentano (um indutor moderado do CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19) duas vezes ao dia, com 80 mg de sildenafil oral três vezes ao dia (no estado estacionário) durante 6 dias em voluntários saudáveis resultou numa redução de 63% na AUC do sildenafil. Uma análise farmacocinética populacional dos dados de sildenafil em doentes adultos com HAP em ensaios clínicos, incluindo um estudo de 12 semanas para avaliar a eficácia e segurança do sildenafil oral 20 mg, três vezes ao dia, quando adicionado a uma dose estável de bosentano (62,5 mg – 125 mg, duas vezes ao dia), indicou uma diminuição da exposição ao sildenafil com coadministração de bosentano, semelhante à observada em voluntários saudáveis (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

A eficácia do sildenafil deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes sob terapêutica concomitante com indutores potentes do CYP3A4, tais como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hipericão e rifampicina.

A coadministração de ritonavir, um inibidor das proteases do VIH que é um inibidor muito potente do citocromo P450, no estado estacionário (500 mg, duas vezes ao dia), com sildenafil oral (100 mg em toma única) resultou num aumento de 300% (4 vezes) na C_{max} do sildenafil e num aumento de 1000% (11 vezes) na AUC plasmática do sildenafil. Às 24 horas, os níveis plasmáticos do sildenafil ainda se aproximavam dos 200 ng/ml, comparados com cerca de 5 ng/ml quando se administrou sildenafil isoladamente. Esta observação é consistente com os acentuados efeitos do ritonavir sobre uma ampla gama de substratos do citocromo P450. Com base nestes resultados farmacocinéticos, a administração concomitante de sildenafil e ritonavir está contraindicada em doentes com hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).

A coadministração de saquinavir, inibidor das proteases do VIH e inibidor do CYP3A4, no estado estacionário (1200 mg, três vezes ao dia), com sildenafil oral (100 mg em dose única), resultou num aumento de 140% na C_{max} e de 210% na AUC do sildenafil. O sildenafil não exerceu qualquer efeito sobre a farmacocinética do saquinavir. Para recomendações de dose ver secção 4.2.

Aquando da administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil oral com eritromicina, um inibidor moderado do CYP3A4, no estado estacionário (500 mg, duas vezes ao dia durante 5 dias), houve um aumento de 182% na exposição sistémica ao sildenafil (AUC). Para recomendações de dose ver secção 4.2. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, não se evidenciou qualquer efeito da azitromicina (500 mg diariamente durante três dias) na AUC, C_{max} , t_{max} , constante da taxa de eliminação, ou na semivida subsequente do sildenafil oral ou do seu principal metabolito circulante. Não é necessário ajuste de dose. A cimetidina (800 mg), um inibidor do citocromo P450 e um inibidor não-específico do CYP3A4, causou um aumento de 56% nas concentrações plasmáticas de sildenafil quando coadministrada com sildenafil oral (50 mg) em voluntários saudáveis. Não é necessário ajuste de dose.

É expectável que inibidores mais potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol e o itraconazol, tenham efeitos semelhantes aos observados com o ritonavir (ver secção 4.3). Espera-se que inibidores do CYP3A4 como a claritromicina, telitromicina e nefazodona tenham um efeito cuja magnitude se situe entre o efeito do ritonavir e o efeito dos inibidores do CYP3A4 como o saquinavir/eritromicina, assumindo-se um aumento de 7 vezes da exposição sistémica. Assim, recomendam-se ajustes de dose quando se administram concomitantemente inibidores do CYP3A4 (ver secção 4.2).

A análise dos dados de farmacocinética da população de doentes com hipertensão arterial pulmonar medicados com sildenafil oral sugere que a administração concomitante de bloqueadores beta com substratos do CYP3A4 pode resultar num aumento adicional da exposição ao sildenafil, comparativamente com a administração isolada de substratos do CYP3A4.

O sumo de toranja é um inibidor fraco do CYP3A4 do metabolismo da parede intestinal e poderá originar ligeiros aumentos nos níveis plasmáticos de sildenafil oral. Não é necessário ajuste de dose mas não se recomenda a utilização concomitante de sildenafil e sumo de toranja.

Doses únicas de antiácidos (hidróxido de magnésio/hidróxido de alumínio) não afetaram a biodisponibilidade oral do sildenafil.

A coadministração de contraceptivos orais (30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel) não afetou a farmacocinética oral do sildenafil.

O nicorandil é um composto híbrido atuando como um ativador dos canais de potássio e um nitrato. Devido ao seu componente nitrato, este fármaco tem o potencial de gerar interações graves com o sildenafil (ver secção 4.3).

Efeitos do sildenafil oral sobre outros medicamentos

Estudos in vitro

O sildenafil é um fraco inibidor das isoformas do citocromo P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ($CI_{50} > 150 \mu M$).

Não existem dados relativos à interação do sildenafil com os inibidores não-específicos das fosfodiesterases, tais como, a teofilina ou o dipiridamol.

Estudos in vivo

Não foram evidenciadas interações significativas quando o sildenafil oral (50 mg) foi coadministrado com a tolbutamida (250 mg) ou varfarina (40 mg), ambas metabolizadas pelo CYP2C9.

O sildenafil oral não apresentou efeitos significativos sobre a exposição plasmática à atorvastatina (a AUC aumentou 11%), sugerindo que o sildenafil não tem um efeito clinicamente relevante sobre o CYP3A4.

Não se observaram interações entre o sildenafil (100 mg em toma única oral) e o acenocumarol.

O sildenafil oral (50 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia provocado pelo ácido acetilsalicílico (150 mg).

O sildenafil oral (50 mg) não potenciou o efeito hipotensor do álcool em voluntários saudáveis com uma média de alcoolémia máxima de 80 mg/dl.

Num estudo realizado em voluntários saudáveis, o sildenafil oral no estado estacionário (80 mg, três vezes ao dia) originou aumentos de 50% na AUC do bosentano (125 mg, duas vezes ao dia). Uma análise farmacocinética populacional dos dados de um estudo de doentes adultos com HAP em tratamento base com bosentano (62,5 mg - 125 mg, duas vezes ao dia) indicou um aumento (20% (IC95%: 9,8 – 30,8)) da AUC do bosentano, quando administrado concomitantemente com sildenafil no estado estacionário (20 mg, três vezes ao dia), de menor dimensão do que o observado em voluntários saudáveis quando administrado concomitantemente com 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia (ver secções 4.2 e 5.1).

Num estudo de interação específica, em que o sildenafil oral (100 mg) foi coadministrado com amlodipina em doentes hipertensos, verificou-se uma redução adicional da pressão arterial sistólica em supino de 8 mmHg. A redução adicional correspondente da pressão arterial diastólica em supino foi de 7 mmHg. Estas reduções adicionais da pressão arterial foram de uma magnitude semelhante à verificada quando o sildenafil foi administrado isoladamente a voluntários saudáveis.

Em três estudos de interação específica entre fármacos, a doxazosina (4 mg e 8 mg), um bloqueador alfa, e o sildenafil oral (25 mg, 50 mg ou 100 mg), foram administrados simultaneamente a doentes com hiperplasia benigna da próstata (HBP), estabilizados com a terapêutica de doxazosina. Nestes estudos, foi observada uma redução adicional média na pressão arterial sistólica e diastólica, em supino, de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg, respetivamente, e uma redução adicional média na pressão arterial, em pé, de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg, respetivamente. Quando o sildenafil

e a doxazosina foram administrados simultaneamente a doentes estabilizados com a terapêutica de doxazosina, ocorreram relatos pouco frequentes de doentes que sofreram hipotensão postural sintomática. Estes relatos incluíram tonturas e aturdimento, mas não síncope. A administração concomitante de sildenafil a doentes em tratamento com bloqueadores alfa pode causar hipotensão sintomática em alguns doentes suscetíveis (ver secção 4.4).

O sildenafil (100 mg em toma única oral) não afetou a farmacocinética de estado estacionário do inibidor da protease do VIH, saquinavir, um substrato/inibidor do CYP3A4.

Em conformidade com os efeitos conhecidos sobre a via do óxido nítrico/GMPc (ver secção 5.1), foi demonstrado que o sildenafil potencia o efeito hipotensor dos nitratos, pelo que a sua administração com dadores de óxido nítrico ou quaisquer formas de nitratos está contraindicada (ver secção 4.3).

Riociguat: Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da PDE5 e riociguat. Em estudos clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da PDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da PDE5, incluindo o sildenafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

O sildenafil oral não teve um impacto clinicamente significativo nos níveis plasmáticos de contraceptivos orais (30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil e contraceção em homens e mulheres

Devido à falta de dados sobre os efeitos de Revatio em mulheres grávidas, não se recomenda a utilização de Revatio em mulheres em idade fértil a menos que utilizem métodos contraceptivos adequados.

Gravidez

Não existem dados da utilização de sildenafil em mulheres grávidas. Estudos em animais não evidenciaram efeitos nefastos diretos ou indiretos na gravidez e no desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais revelaram toxicidade relacionada com o desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Devido à ausência de dados, o Revatio não deve ser administrado a mulheres grávidas, exceto quando estritamente necessário.

Amamentação

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres a amamentar. Os dados de uma mulher a amamentar indicam que o sildenafil e o seu metabolito ativo, o N-desmetilsildenafil, são excretados no leite materno em níveis muito baixos. Não existem dados clínicos disponíveis sobre acontecimentos adversos em lactentes, mas não será de esperar que as quantidades ingeridas causem quaisquer efeitos adversos. Os médicos prescritores devem avaliar cuidadosamente a necessidade clínica da mãe tomar sildenafil e quaisquer potenciais efeitos adversos no lactente a ser amamentado.

Fertilidade

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos com base em estudos convencionais de fertilidade (ver secção 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Revatio tem efeitos moderados na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Atendendo a que foram descritas tonturas e perturbações da visão em ensaios clínicos efetuados com sildenafil, os doentes devem ter conhecimento do modo como Revatio os poderá afetar antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas resultantes da utilização de Revatio intravenoso são semelhantes aos associados ao Revatio oral. Uma vez que existem dados limitados sobre a utilização de Revatio intravenoso e como os modelos farmacocinéticos predizem que as formulações 20 mg oral e 10 mg intravenosa produzem exposições plasmáticas semelhantes, a informação de segurança de Revatio intravenoso é suportada pela de Revatio oral.

Administração intravenosa

Prevê-se que uma dose de 10 mg de Revatio solução injetável proporcione uma exposição total de sildenafil livre, do seu metabolito N-desmetil e dos seus efeitos farmacológicos combinados, comparável à da dose oral de 20 mg.

O estudo A1481262 foi um estudo aberto, num único centro, com dose única para avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de uma dose única intravenosa de sildenafil (10 mg) administrado numa injeção em bólus em doentes com Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) que estavam estáveis e a receber 20 mg Revatio oral três vezes ao dia.

Um total de 10 indivíduos com HAP recrutados e que completaram o estudo. Ao longo do tempo, a média de alterações posturais na pressão arterial sistólica e diastólica foram pequenas (< 10 mmHg) e estas voltaram à linha de base após 2 horas. Não foram associados a estas alterações sintomas de hipotensão. A média de alterações na frequência cardíaca foi considerada clinicamente insignificante. Dois indivíduos sofreram um total de 3 reações adversas (rubor, flatulência e afrontamento). Houve uma reação adversa grave num indivíduo com cardiomiopatia isquémica grave que sofreu fibrilhação ventricular e morte, 6 dias após o estudo. Foi considerado não estar relacionado com o fármaco em estudo.

Administração oral

No ensaio principal controlado com placebo de Revatio na hipertensão arterial pulmonar, um total de 207 doentes foi aleatorizado e tratado com doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID de Revatio oral e 70 doentes foram aleatorizados para o placebo. A duração do tratamento foi de 12 semanas. A frequência global de interrupção em doentes tratados com doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID de sildenafil foi de 2,9%, 3,0% e 8,5%, respetivamente, comparativamente a 2,9% do placebo. Dos 277 indivíduos tratados no estudo piloto, 259 entraram no estudo de extensão de longa duração. Foram administradas doses até 80 mg, três vezes ao dia, (4 vezes a dose recomendada de 20 mg, três vezes ao dia) e após 3 anos 87% dos 183 doentes em tratamento no estudo estavam a receber 80 mg TID de Revatio. Num ensaio controlado com placebo de Revatio como adjuvante do epoprostenol intravenoso na hipertensão arterial pulmonar, um total de 134 doentes foram tratados com Revatio oral (numa titulação fixa de 20 mg, para 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia, conforme tolerado) e epoprostenol, e 131 doentes foram tratados com placebo e epoprostenol. A duração do tratamento foi de 16 semanas. A frequência global de interrupção em doentes tratados com sildenafil/epoprostenol devido a acontecimentos adversos foi de 5,2% em comparação com 10,7% nos doentes tratados com placebo/epoprostenol. As novas reações adversas notificadas e que ocorreram com maior frequência no grupo sildenafil/epoprostenol foram hiperemia ocular, visão desfocada, congestão nasal, suores noturnos, dor lombar e xerostomia. As reações adversas conhecidas cefaleias, rubor, dores nos membros e edema ocorreram com maior frequência nos doentes tratados com sildenafil/epoprostenol em comparação com os doentes tratados com epoprostenol/placebo. Dos doentes que completaram o estudo inicial, 242 entraram no estudo de extensão de longa duração. Foram administradas doses até 80 mg TID e após 3 anos 68% dos 133 doentes em tratamento no estudo estavam a receber 80 mg TID de Revatio.

Nos dois ensaios controlados com placebo de Revatio oral os acontecimentos adversos foram, geralmente, ligeiros a moderados. As reações adversas mais frequentemente notificadas (maior ou igual a 10%) com Revatio, comparativamente com o placebo, consistiram em cefaleias, rubor, dispepsia, diarreia e dor nas extremidades.

Lista tabular das reações adversas

Na tabela abaixo, as reações adversas que ocorreram em > 1 % dos doentes tratados com Revatio e que foram mais frequentes (diferença >1%) no estudo piloto e nos dados combinados dos estudos controlados com placebo de Revatio na hipertensão arterial pulmonar, com doses orais de 20, 40 ou 80 mg TID, estão listadas na tabela em baixo por sistema de órgãos e frequência (muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As notificações de experiência pós-comercialização estão inseridas em itálico.

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (V.14.0)	Reação adversa
Infeções e infestações	
Frequentes	celulite, influenza, bronquite, sinusite, rinite, gastroenterite
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	retenção de fluídos
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	insónia, ansiedade
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	cefaleias
Frequentes	enxaqueca, tremor, parestesia, sensação de queimadura, hipoestesia.
Afeções oculares	
Frequentes	hemorragia na retina, compromisso visual, visão desfocada, fotofobia, cromatopsia, cianopsia, hiperemia ocular
Pouco frequentes	redução da acuidade visual, diplopia, sensação anormal no olho
Desconhecido	<i>neuropatia ótica isquémica anterior não artrítica (NOIA-NA)*, oclusão vascular da retina*, defeito do campo visual</i>
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	vertigens
Frequência desconhecida	<i>perda de audição repentina</i>
Vasculopatias	
Muito frequentes	rubor
Desconhecido	<i>hipotensão</i>
Doenças respiratórias, torácicas e do Mediastino	
Frequentes	epistaxis, tosse, congestão nasal
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia, dispepsia
Frequentes	gastrite, doença de refluxo gastroesofágico, hemorroidas, distensão abdominal, xerostomia

Classes de sistemas de órgãos MedDRA (V.14.0)	Reação adversa
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Frequentes Frequência desconhecida	alopecia, eritema, suores noturnos <i>erupção cutânea</i>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos Conjuntivos Muito frequentes Frequentes	dores nas extremidades mialgia, dor lombar
Doenças renais e urinárias Pouco frequentes	hematúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama Pouco frequentes Frequência desconhecida	hemorragia do pênis, hematospermia, ginecomastia <i>priapismo, ereção aumentada</i>
Perturbações gerais e alterações no local de administração Frequentes	pirexia

*Estes acontecimentos/reações adversas foram notificados em doentes a tomar sildenafil para o tratamento da disfunção erétil masculina (MED).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em estudos realizados em voluntários com doses únicas orais até 800 mg, as reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas, no entanto, as taxas de incidência e gravidade foram superiores. Com doses orais únicas de 200 mg, a incidência de reações adversas (cefaleias, rubor, tonturas, dispepsia, congestão nasal e perturbações da visão) foi superior.

Em caso de sobredosagem, deverão ser adotadas as medidas de suporte habituais, conforme necessário. É improvável que a diálise renal acelere a depuração, visto que o sildenafil se liga fortemente às proteínas plasmáticas e não é eliminado na urina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urologia, Fármacos utilizados na disfunção erétil, Código ATC: G04BE03

Mecanismo de ação

O sildenafil é um inibidor potente e seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) específica da guanosina monofosfato cíclica (GMPc), a enzima responsável pela degradação do GMPc. Para além da presença desta enzima nos corpos cavernosos do pénis, a PDE5 existe também na vasculatura pulmonar. O sildenafil, portanto, aumenta o GMPc nas células do músculo liso dos vasos pulmonares, resultando no seu relaxamento. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, este efeito pode conduzir à vasodilatação seletiva do leito vascular pulmonar, e num menor grau, a uma vasodilatação na circulação sistémica.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que o sildenafil é seletivo para a PDE5. O seu efeito é mais potente sobre a PDE5 do que sobre as outras fosfodiesterases conhecidas. Exibe uma seletividade 10 vezes superior comparativamente à PDE6, a qual está envolvida na via de fototransdução na retina. Verifica-se uma seletividade 80 vezes superior *versus* a PDE1, e mais de 700 vezes superior frente à PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. Em particular, o sildenafil tem uma seletividade mais de 4000 vezes superior para a PDE5 do que para a PDE3, a isoforma da fosfodiesterase específica do AMPc envolvida no controlo da contratilidade cardíaca.

O sildenafil produz diminuições ligeiras e transitórias na pressão arterial sistémica, as quais, na maioria dos casos, não se traduzem em efeitos clínicos. Após a administração oral crónica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão sistémica, a variação média relativamente aos valores basais na pressão arterial sistólica e diastólica foi uma descida de 9,4 mmHg e 9,1 mmHg, respetivamente. Após a administração oral crónica de 80 mg, três vezes ao dia, a doentes com hipertensão arterial pulmonar, observou-se uma redução inferior na pressão sanguínea (redução de 2 mmHg nas pressões sistólica e diastólica). Não se observaram reduções na pressão sistólica ou diastólica aquando da administração da dose oral recomendada de 20 mg, três vezes ao dia.

Doses orais únicas até 100 mg de sildenafil em voluntários saudáveis não produziram efeitos clinicamente relevantes no ECG. Após a administração crónica de 80 mg, três vezes ao dia, em doentes com hipertensão arterial pulmonar, não foram relatados efeitos clinicamente relevantes no ECG.

Num estudo dos efeitos hemodinâmicos de uma dose oral única de 100 mg de sildenafil, em 14 doentes com doença coronária (DC) grave (> 70% de estenose de, pelo menos, uma artéria coronária), a pressão arterial sistólica e diastólica média, em repouso, decresceu 7% e 6%, respetivamente, face aos valores basais. A pressão sistólica pulmonar média decresceu 9%. O sildenafil não demonstrou qualquer efeito no débito cardíaco, e não prejudicou o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias estenosadas.

Em alguns indivíduos foram detetadas diferenças ligeiras e transitórias na distinção das cores (azul/verde), utilizando o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100, uma hora após a administração de uma dose de 100 mg, sem efeitos evidentes 2 horas após a administração. O mecanismo postulado para esta alteração na distinção das cores está relacionado com a inibição da PDE6, que está envolvida na cascata de fototransdução da retina. O sildenafil carece de efeitos sobre a acuidade visual ou sensibilidade ao contraste. Num pequeno estudo controlado com placebo em doentes com degeneração macular precoce documentada (n=9), relacionada com a idade, o sildenafil (dose única, 100 mg) demonstrou não produzir alterações significativas nos testes visuais realizados (acuidade visual, grelha de Amsler, luz simulada de trânsito na distinção das cores, perímetro de Humphrey e *stress* à luz).

Eficácia e segurança clínicas

Eficácia do sildenafil intravenoso em doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Prevê-se que uma dose de 10 mg de Revatio solução injetável proporcione uma exposição total de sildenafil livre, do seu metabolito N-desmetil e dos seus efeitos farmacológicos combinados, comparável à da dose oral de 20 mg. Esta informação é baseada apenas em dados farmacocinéticos (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas). Não foram documentadas as consequências da

subsequente exposição diminuta ao metabolito ativo N-desmetil observadas após a administração intravenosa repetida de Revatio. Não foram realizados estudos clínicos que demonstrem que estas formulações têm eficácia comparável.

O estudo A1481262 foi um estudo aberto, num único centro, com dose única para avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de uma dose única intravenosa de sildenafil (10 mg) administrado numa injeção em bólus em doentes com hipertensão arterial pulmonar que estavam estáveis e a receber Revatio oral 20 mg três vezes ao dia.

Um total de 10 indivíduos com HAP recrutados e que completaram o estudo. Oito indivíduos estavam a tomar bosentano e um indivíduo estava a tomar treprostnil para além de bosentano e Revatio. Após dosagem, a pressão arterial e a frequência cardíaca sentado e em pé foram registadas a 30, 60, 120, 180, 360 minutos após administração. A média das alterações da pressão arterial sentado, desde a linha de base, foi maior ao fim de 1 hora, -9,1 mmHg (SD ± 12,5) e -3,0 mmHg (SD ± 4,9) para pressão arterial sistólica e diastólica respetivamente. Ao longo do tempo, a média das alterações posturais na pressão arterial sistólica e diastólica eram pequenas (< 10 mmHg) e retornaram à linha de base após 2 horas.

Eficácia do sildenafil oral em doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar (HAP)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 278 doentes com HAP primária, HAP associada a doença do tecido conjuntivo e HAP após reparação cirúrgica de lesões cardíacas congénitas. Os doentes foram aleatorizados em quatro grupos de tratamento: placebo, sildenafil a 20 mg, sildenafil a 40 mg ou sildenafil a 80 mg, administrados três vezes ao dia. Dos 278 doentes aleatorizados, 277 receberam, pelo menos, uma dose do fármaco em estudo. A população do estudo era constituída por 68 (25%) homens e 209 (75%) mulheres com uma média etária de 49 anos (intervalo: 18 - 81 anos) e uma distância percorrida no teste de marcha de 6 minutos, no início do estudo, entre 100 e 450 metros inclusive (média:344 metros). A 175 doentes (63%) foi-lhes diagnosticada HAP primária, a 84 doentes (30%) foi-lhes diagnosticada HAP associada a doença do tecido conjuntivo e a 18 doentes (7%) foi-lhes diagnosticada HAP após a reparação cirúrgica de lesões cardíacas congénitas. A maioria dos doentes estava incluída nas classes funcionais da OMS, II (107/277, 39%) ou III (160/277, 58%) com distâncias basais médias no teste de marcha de 6 minutos de 378 m e 326 m, respetivamente; poucos doentes pertenciam à classe I (1/277; 0,4%) ou IV (9/277; 3%) no início do estudo. Os doentes com uma fração de ejeção ventricular esquerda < 45% ou uma fração de encurtamento do ventrículo esquerdo < 0,2 não foram estudados.

O sildenafil (ou placebo) foi adicionado ao tratamento de base dos doentes, que podia ter incluído uma combinação de anticoagulantes, digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos ou oxigénio. A utilização de prostaciclina, de análogos da prostaciclina e de antagonistas dos recetores da endotelina não era autorizada como terapêutica adicional, nem o uso de suplementos de arginina. Não foram incluídos no estudo os doentes cujo tratamento prévio com bosentano não fora eficaz.

O parâmetro de eficácia primário residiu na variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à Semana 12, relativamente ao valor basal. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da distância no teste de marcha de 6 minutos nos 3 grupos com doses de sildenafil, comparativamente ao placebo. Após ponderação ao placebo, os aumentos da distância da marcha foram de 45 metros ($p < 0,0001$), 46 metros ($p < 0,0001$) e 50 metros ($p < 0,0001$) para os grupos de sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. Não houve uma diferença significativa de efeito entre as várias doses de sildenafil. Para os doentes com um valor basal do teste de marcha de 6 minutos <325 m, foi observada uma melhoria na eficácia com doses mais elevadas (melhorias de 58 metros, 65 metros e 87 metros, após ponderação ao placebo, para doses de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente).

Quando analisado segundo as classes funcionais da OMS, observou-se um aumento estatisticamente significativo no teste de marcha de 6 minutos, no grupo de dose 20 mg. Para as classes II e III, foram observados, por comparação ao placebo, aumentos de 49 metros ($p = 0,0007$) e 45 metros ($p = 0,0031$) respetivamente.

A melhoria verificada na distância da marcha foi aparente após 4 semanas de tratamento, tendo o efeito persistido nas Semanas 8 e 12. De um modo geral, os resultados foram consistentes nos subgrupos de acordo com o valor basal da distância de marcha, etiologia da doença (primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo), classe funcional da OMS, género, etnia, localização, média da PAP e IRVP.

Os doentes em todas as doses de sildenafil obtiveram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial pulmonar média (PAPm) e resistência vascular pulmonar (RVP), comparativamente aos doentes em placebo. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento com PAPm foram de -2,7 mmHg ($p=0,04$), -3,0 mmHg ($p=0,01$) e -5,1 mmHg ($p<0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento com RVP foram -178 dine.seg/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dine.seg/cm⁵ ($p=0,0017$) e -320 dine.seg/cm⁵ ($p<0,0001$) para sildenafil 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente. A percentagem de redução na RVP (11,2%, 12,9% e 23,3%) às 12 semanas de tratamento com 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, de sildenafil, foi proporcionalmente superior à redução da resistência vascular sistémica (RVS) (7,2%, 5,9% e 14,4%). O efeito do sildenafil na mortalidade não é conhecido.

Uma percentagem superior de doentes em cada uma das doses de sildenafil (isto é, 28%, 36% e 42% dos indivíduos que receberam doses de sildenafil de 20 mg, 40 mg e 80 mg TID, respetivamente) apresentou uma melhoria de pelo menos uma classe funcional da OMS à semana 12, comparativamente ao placebo (7%). As respetivas razões de probabilidades foram de 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) e 5,75 ($p<0,0001$).

Dados de sobrevivência a longo prazo em doentes sem tratamento prévio

Os doentes inseridos no estudo principal de via oral foram elegíveis para um estudo aberto de longa duração para extensão da indicação. Ao terceiro ano 87% dos doentes estavam a receber uma dose de 80 mg TID. No estudo principal, um total de 207 doentes foi tratado com Revatio, tendo sido avaliado o *status* da sobrevivência a longo prazo, por um mínimo de 3 anos. Nesta população, as estimativas Kaplan–Meier para a sobrevivência em 1, 2 ou 3 anos foi 96%, 91% e 82% respetivamente. A sobrevivência em doentes da classe funcional II da OMS o valor basal para 1, 2 ou 3 anos foi 99%, 91% e 84% respetivamente e para doentes da classe funcional III da OMS o valor basal foi 94%, 90% e 81% respetivamente.

Eficácia do sildenafil oral em doentes adultos com HAP (quando usado em associação com epoprostenol)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 267 doentes que estavam estabilizados com epoprostenol intravenoso. O grupo de doentes com HAP incluiu doentes com HAP primária (212/267, 79%) e doentes com HAP associada a doença do tecido conjuntivo (55/267, 21%)

A maioria dos doentes estava incluída nas classes funcionais da OMS, II (68/277, 26%) ou III (175/267, 66%); poucos doentes pertenciam à classe I (3/267, 1%) ou IV (16/267, 6%) no início do estudo; para alguns doentes (5/267, 2%), a classe funcional da OMS era desconhecida. Os doentes foram aleatorizados para placebo ou sildenafil (numa titulação fixa de 20 mg, para 40 mg e depois 80 mg, três vezes ao dia, conforme tolerado) quando usados em associação com epoprostenol intravenoso.

O parâmetro primário de eficácia residiu na variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à Semana 16, relativamente ao valor basal. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da distância no teste de marcha de 6 minutos com sildenafil, comparativamente ao placebo. Após ponderação ao placebo, observou-se um aumento da distância da marcha de 26 metros para o sildenafil (IC 95%: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Nos doentes com a distância basal no teste de marcha ≥ 325 metros, observou-se um aumento da distância da marcha de 38,4 metros para o sildenafil; em doentes com a distância basal no teste de marcha < 325 metros, observou-se um aumento da distância da marcha de 2,3 metros para o placebo. Nos doentes com HAP primária observou-se um aumento da distância da marcha de 31,1 metros para o sildenafil em comparação com o aumento de 7,7 metros nos doentes com HAP associada a doença do tecido conjuntivo. A diferença entre os resultados dos

diferentes subgrupos de aleatorização poderá ser atribuída ao acaso atendendo à dimensão limitada da amostra.

Os doentes em sildenafil obtiveram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial pulmonar média, comparativamente aos doentes em placebo. Após ponderação ao placebo, os efeitos do tratamento traduziram-se em -3,9 mmHg para o sildenafil (IC 95%:-5,7,-2,1) ($p=0,00003$). O tempo para a deterioração clínica foi um parâmetro de avaliação secundário, definido como o tempo desde a aleatorização à primeira ocorrência de um acontecimento de deterioração clínica (morte, transplante pulmonar, início da terapêutica com bosentano, ou deterioração clínica com necessidade de alteração da terapêutica com epoprostenol). O tratamento com sildenafil atrasou significativamente o tempo de agravamento clínico da HAP comparativamente com o placebo ($p = 0,0074$). 23 indivíduos apresentaram acontecimentos de deterioração clínica no grupo placebo (17,6%) comparativamente com 8 indivíduos no grupo do sildenafil (6,0%).

Dados de sobrevivência a longo prazo do estudo de base do epoprostenol

Os doentes incluídos no estudo de terapêutica *add-on* do epoprostenol foram elegíveis para um estudo aberto de longa duração para extensão da indicação. Ao terceiro ano 68% dos doentes estavam a receber uma dose de 80 mg TID. Foram tratados um total de 134 doentes com Revatio no estudo inicial, e o seu estado de sobrevivência a longo prazo foi avaliado por um período mínimo de 3 anos. Nessa população, as estimativas Kaplan –Meier para a sobrevivência em 1, 2 ou 3 anos foi de 92%, 81% e 74%, respetivamente.

Eficácia e segurança em doentes adultos com HAP (quando utilizado em combinação com bosentano)

Realizou-se um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em 103 indivíduos com HAP (Classe funcional II e III da OMS) que estavam a ser tratados com bosentano há pelo menos três meses. Os doentes com HAP incluíam os que tinham HAP primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. Os doentes foram aleatorizados para receber placebo ou sildenafil (20 mg, três vezes ao dia) em combinação com bosentano (62,5-125 mg, duas vezes ao dia). O parâmetro de eficácia primário foi a variação da distância no teste de marcha de 6 minutos à semana 12, relativamente ao valor basal. Os resultados indicam que não há uma diferença significativa na variação média em relação aos valores basais do teste de marcha de 6 minutos observada entre o sildenafil 20 mg e o placebo (13,62 m (IC 95%: -9,41 a 44,41) e 14,08 m (IC 95%: -1,78 a 29,95), respetivamente).

Foram observadas diferenças no teste de marcha de 6 minutos entre os doentes com HAP primária e HAP associada a doença do tecido conjuntivo. No caso dos indivíduos com HAP primária (67 indivíduos), a variação média em relação aos valores basais foi de 26,39 m (IC 95%: 10,70 a 42,08) e 11,84 m (IC 95%: -8,83 a 32,52) para os grupos do sildenafil e do placebo, respetivamente. Contudo, no caso dos indivíduos com HAP associada a doença do tecido conjuntivo (36 indivíduos), a variação média em relação ao valor basal foi de -18,32 m (IC 95%: - 65,66 e 29,02) e 17,50 m (IC 95%: -9,41 a 44, 41) para os grupos do sildenafil e do placebo, respetivamente.

Em geral, os acontecimentos adversos foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (sildenafil mais bosentano vs. bosentano administrado isoladamente) e consistentes com o perfil de segurança conhecido do sildenafil quando utilizado em monoterapia (ver secções 4.2, 4.4 e 4.5).

População pediátrica

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido

Foi realizado um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com dois braços, de grupos paralelos, controlado por placebo em 59 recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) ou insuficiência respiratória hipóxica (IRH) e em risco de HPPRN com um índice de oxigenação (IO) > 15 e < 60. O parâmetro de avaliação primário foi avaliar a eficácia e a segurança de sildenafil IV quando adicionado a óxido nítrico inalado (NOi) comparativamente a NOi isolado.

Os parâmetros de avaliação coprimários foram a taxa de falha do tratamento, definido como a necessidade de tratamento adicional direcionado para a HPPRN, necessidade de oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) ou morte durante o estudo; e o tempo em tratamento com NOi após o início do medicamento IV do estudo nos doentes sem falha do tratamento. A diferença entre as taxas de falha do tratamento não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos de tratamento (27,6% e 20,0% no grupo de NOi + sildenafil IV e no grupo de NOi + placebo, respetivamente). Nos doentes sem falha do tratamento, o tempo médio em tratamento com NOi após o início do medicamento IV do estudo foi igual, aproximadamente 4,1 dias, para os dois grupos de tratamento.

Foram notificados acontecimentos adversos emergentes do tratamento e acontecimentos adversos graves em 22 (75,9%) e 7 (24,1%) participantes no grupo de tratamento com NOi + sildenafil IV, respetivamente, e em 19 (63,3%) e 2 (6,7%) participantes no grupo de tratamento com NOi + placebo, respetivamente. Os acontecimentos adversos emergentes do tratamento notificados com mais frequência foram hipotensão (8 [27,6%] participantes), hipocaliemia (7 [24,1%] participantes), anemia e síndrome de abstinência medicamentosa (4 [13,8%] participantes cada) e bradicardia (3 [10,3%] participantes) no grupo de tratamento com NOi + sildenafil IV e pneumotórax (4 [13,3%] participantes), anemia, edema, hiperbilirrubinemia, aumento da proteína-C reativa e hipotensão (3 [10,0%] participantes cada) no grupo de tratamento com NOi + placebo (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral absoluta média para o sildenafil é 41% (entre 25-63%). No estudo A1481262 a C_{max} , CL e AUC (0-8) foram de 248 ng/ml, 30,3 L/h e 330 ng h/ml, respetivamente. A C_{max} e AUC (0-8) do metabolito N-desmetil foram 30,8 ng/ml e 147 ng h/ml, respetivamente.

Distribuição

O volume de distribuição médio no estado estacionário (V_{ss}) para o sildenafil é de 105 l, o que é demonstrativo da sua distribuição nos tecidos. Após doses orais de 20 mg em três tomas diárias, a média da concentração plasmática total máxima do sildenafil no estado estacionário aproxima-se de 113 ng/ml. O sildenafil e o seu principal metabolito em circulação, o N-desmetil, apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96%. A ligação às proteínas é independente das concentrações totais do fármaco.

Biotransformação

O sildenafil é depurado predominantemente pelas isoenzimas microsossomais hepáticas CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via menor). O principal metabolito em circulação resulta da N-desmetilação do sildenafil. Este metabolito tem um perfil de seletividade para as fosfodiesterases semelhante ao do sildenafil e uma potência *in vitro* para a PDE5 de aproximadamente 50% da observada com o fármaco inicial. O metabolito N-desmetil é metabolizado posteriormente, tendo uma semivida terminal de aproximadamente 4 h. Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, a concentração plasmática do metabolito N-desmetil corresponde, aproximadamente, a 72% da concentração do sildenafil após a administração oral de 20 mg, três vezes ao dia (traduzindo-se numa contribuição de 36% para os efeitos farmacológicos do sildenafil). Desconhece-se o efeito subsequente na eficácia. Em voluntários saudáveis, os níveis plasmáticos do metabolito N-desmetil após administração intravenosa são significativamente inferiores aos observados após administração oral. No estado estacionário as concentrações plasmáticas do metabolito N-desmetil são aproximadamente 16% *versus* 61% as do sildenafil após administração intravenosa e oral, respetivamente.

Eliminação

A depuração corporal total de sildenafil é de 41 l/h, com uma semivida terminal de 3 - 5 h. Após administração oral ou intravenosa, o sildenafil é excretado, sob a forma de metabolitos, predominantemente nas fezes (aproximadamente 80% da dose oral administrada) e em menor quantidade na urina (aproximadamente 13% da dose oral administrada).

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Idosos

Em voluntários idosos saudáveis (65 ou mais anos de idade), verificou-se uma redução na depuração do sildenafil, que resultou em concentrações plasmáticas do sildenafil e do metabolito ativo N-desmetil 90% superiores às observadas em voluntários saudáveis mais jovens (18 - 45 anos). Devido a diferenças na ligação às proteínas plasmáticas relacionadas com a idade, o correspondente aumento das concentrações plasmáticas de sildenafil na forma livre aproximou-se dos 40%.

Compromisso renal

Em voluntários com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina = 30 - 80 ml/min), a farmacocinética do sildenafil não se alterou após a administração de uma dose oral única de 50 mg. Em voluntários com compromisso renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min), a depuração do sildenafil foi reduzida, resultando em aumentos médios da AUC e C_{max} de 100% e 88%, respetivamente, em comparação com voluntários da mesma idade sem compromisso renal. Além disso, os valores de AUC e C_{max} do metabolito N-desmetil aumentaram em 200% e 79%, respetivamente, em doentes com compromisso renal grave comparativamente aos indivíduos com uma função renal normal.

Afeção hepática

Em voluntários com cirrose hepática ligeira a moderada (Child-Pugh, classes A e B), a depuração do sildenafil foi reduzida, resultando em aumentos da AUC (85%) e C_{max} (47%), em comparação com voluntários da mesma idade sem compromisso hepático. Adicionalmente, os valores de AUC e C_{max} do metabolito N-desmetil estiveram significativamente aumentados em 154% e 87%, respetivamente, em doentes com cirrose comparativamente aos indivíduos com uma função hepática normal. A farmacocinética do sildenafil em doentes com compromisso hepático grave não foi estudada.

Farmacocinética da população

Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, as concentrações médias no estado estacionário foram 20 - 50% mais elevadas, considerando um intervalo de doses orais de 20-80 mg, três vezes ao dia, em comparação com voluntários saudáveis. Verificou-se uma duplicação da C_{min} comparativamente aos voluntários saudáveis. Ambas as observações sugerem uma redução da depuração e/ou um aumento da biodisponibilidade oral do sildenafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, comparativamente aos voluntários saudáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não-clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano tendo como base os estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade por administrações reiteradas, genotoxicidade e potencial carcinogénico, toxicidade na reprodução e desenvolvimento.

Nas crias de ratos às quais foram administrados 60 mg/kg de sildenafil no período pré e pós-natal, verificaram-se reduções na dimensão da ninhada, diminuição do peso dos animais no dia 1 e um decréscimo na sobrevivência ao dia 4. Estas observações ocorreram com exposições ao fármaco, cerca de cinquenta vezes superiores às exposições intravenosas esperadas no ser humano com a dose de 10 mg, três vezes ao dia. Foram observados efeitos em estudos não-clínicos com exposições suficientemente superiores à exposição máxima no ser humano, indicando pouca relevância clínica.

Não houve reações adversas, com possível relevância para a utilização clínica, observadas em animais com níveis de exposição clinicamente relevantes que também não foram observadas em estudos clínicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glucose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos ou solventes intravenosos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis de 20 ml de vidro tipo I incolor, com rolha de borracha clorobutílica e selo de alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento não requer diluição ou reconstituição antes da utilização.

Um frasco para injetáveis de 20 ml contém 10 mg de sildenafil (sob a forma de citrato). A dose recomendada de 10 mg requer um volume de 12,5 ml para ser administrado por injeção intravenosa em bólus.

Foi demonstrada compatibilidade química e física com os seguintes solventes:

Solução de glucose a 5%
Solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)
Solução de Lactato de Ringer
Glucose a 5%/ Solução de cloreto de sódio a 0,45%
Glucose a 5%/ Solução de Lactato de Ringer
Glucose a 5%/Solução de cloreto de potássio a 20 mEq

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/318/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de outubro de 2005

Data da última renovação: 23 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2020

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>